ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, rue Bonaparte - 75272 PARIS CEDEX 06
Tél. : 01 42 34 57 86

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 23 juin 2015, a adopté le texte de ce rapport avec 39 voix pour, 15 voix contre et 28 abstentions.

RAPPORT

La transplantation utérine

MOTS-CLÉS : INFERTILITÉ, TRANSPLANTATION UTÉRINE, GESTATION POUR AUTRUI, FEMMES ENCEINTES

Uterus transplantation

KEY-WORDS : INFERTILITY, UTERINE TRANSPLANTATION, GESTATIONNAL SURROGACY, PREGNANT WOMEN

Roger HENRION, Jacques MILLIEZ (Rapporteurs)
Au nom d'un groupe de travail des Commissions X (Reproduction et développement) et XVII (Éthique et Droit)

Membres du groupe de travail : Roger HENRION (Président), Jacques MILLIEZ (secrétaire), Mme Claudine BERGOIGNAN-ESPER, Jean-François ALLILAIRE, Pierre BÉGUÉ, Gérard BENOÎT, Yves CHAPUIS, Jean-Noël FIESSINGER, Pierre JOUANNET, Bernard LAUNOIS,Yvon LEBRANCHU, Guy NICOLAS.

Les membres du groupe de travail déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport

RÉSUMÉ

Après avoir fait le récit des événements qui ont précédé la première transplantation utérine ayant abouti à la naissance d'un enfant vivant et bien portant et fait un état des lieux, les auteurs exposent la législation française actuelle sur la greffe d'organes. Puis ils abordent les aspects cliniques, insistant sur la complexité de l'acte chirurgical, le dilemme du choix entre donneuse en état de mort cérébrale ou décédée et donneuse vivante et les indications chez la receveuse. Ils décrivent ensuite le traitement immunosuppresseur avant et pendant la grossesse, les complications plus ou moins graves qui peuvent en émailler le cours et la surveillance particulièrement attentive qu'elles nécessitent, mais aussi les doutes sur l'opportunité de l'allaitement maternel. Ils s'interrogent sur l'avenir de l'enfant à moyen et long terme, son développement psychomoteur et celui de son système immunitaire. Ils retracent les nombreuses et délicates questions éthiques que pose la transplantation utérine, qu'il s'agisse des particularités de la greffe d'utérus, qui n'est pas vitale mais permet de donner la vie, du choix entre transplantation avec donneuse en état de mort cérébrale ou donneuse vivante, de la pénurie d'organes

à greffer, des risques courus par la receveuse, du devenir physique et psychologique de l'enfant, enfin du choix entre transplantation utérine et gestation pour autrui et de l'éventualité de dérives. En fait, la transplantation utérine est une chirurgie encore au stade expérimental et seuls l'avenir et le recueil exhaustif de toutes les données la concernant permettront de s'assurer de son bien fondé.

SUMMARY

After recalling the events that preceeded the delivery of the first healthy baby born after uterine transplantation in humans, and reporting the available data, the authors present the up dated french legislation on organ transplantation. They then focus on the clinical aspects of uterine transplantation, underlining the complexity of the surgical procedure, the dilemma between the choice of brain dead or deceased donor and living donor, and the indications of uterine transplantation for the recipient. They describe the immunosupressive treatment before and during pregnancy, the complications of variable severity that may happen during the course and the particularly cautious surveillance these pregnancies need, but also the uncertainty concerning breast feeding. They question the middle and long term future of the child, too neglected so far, its psychomotor development and the development of its immune system. They address the numerous and difficult ethical questions raised by uterine transplantation, concerning its particularity since uterine transplantation is not a vital transplantation, but nevertheless allows to give life, the choice between brain dead or living donor, the scarcity of organ available for transplantation, the risks entailed for the recipient, the physical and psychological future of the child, the choice between uterine transplantation and surrogacy, and the risk of untoward behaviors. In fact uterine transplantation is still an experimental procedure and only will a strict follow up with an exhaustve registration of the relevant data allow to make sure of its reliability.

INTRODUCTION

L'utérus n'est pas un organe vital mais son absence est responsable d'une infertilité définitive. A ce jour, les seules solutions pour les patientes qui en sont atteintes sont l'adoption, de plus en plus difficile, ou la gestation pour autrui, interdite en France. La transplantation utérine, alternative devenue crédible depuis la naissance d'un enfant vivant en Suède, soulève un énorme espoir. Si elle est possible, est-elle pour autant souhaitable et si oui, dans quelles conditions ? Ce rapport s'efforce d'y répondre en faisant une analyse critique des données actuelles sur le sujet et des recommandations.

LE PREAMBULE

La première transplantation

Sans aucun préalable expérimental, la première et longtemps la seule greffe d'utérus humaine connue eut lieu en 2002 à Djedda en Arabie Saoudite [1]. Ce fut un échec. Il s'agissait d'une transplantation à partir d'une donneuse vivante de 46 ans qui subissait une hystérectomie pour un kyste ovarien non cancéreux. L'intervention se solda pour elle par la plaie d'un uretère et l'ablation du rein sus-jacent. La receveuse avait 26 ans et avait subi une hystérectomie d'hémostase à l'âge de 20 ans pour une hémorragie de la délivrance. L'obstacle majeur à la greffe résidait dans la possibilité d'anastomose des vaisseaux du greffon à ceux de la

receveuse. Un greffon de la veine saphène fut utilisé à cet effet. La receveuse fut traitée par cyclosporine, ce qui n'a pas empêché la survenue d'un rejet au 9ème jour. Un sérum anti-thymocytes, propre à juguler les réactions immunitaires indésirables fut alors administré. Mais, au 99éme jour, l'ablation de l'utérus greffé devint nécessaire car les vaisseaux utérins étaient thrombosés et l'utérus nécrosé.

La recherche expérimentale

L'échec provoqua cependant l'émulation. Dès 2002, des chercheurs de l'Université de Göteborg en Suède ont travaillé sur un modèle de souris, mettant au point la méthode chirurgicale de transplantation, en particulier la technique des anastomoses vasculaires. Ils procédèrent d'abord à des auto-transplantations, puis transplantèrent une corne utérine de donneuse sur les vaisseaux d'une receveuse génétiquement identique pour exclure, dans une première phase, la délicate question du rejet de la greffe et se concentrer sur la mise au point de la technique. Ensuite, dans cette corne greffée et dans la corne native propre à la souris receveuse, ils placèrent des embryons obtenus par FIV, autant dans chaque corne. De la corne transplantée les souriceaux sont nés aussi nombreux que de la corne native et ont grandi aussi bien, démontrant ainsi que les grossesses étaient possibles dans un utérus transplanté. En 2003, les chercheurs ont étudié la résistance du greffon au stockage au froid, le temps nécessaire du passage du greffon de la donneuse à la receveuse. Enfin, en 2006, les cornes utérines ont été greffées sur des souris non génétiquement identiques à la donneuse. Le rejet a commencé au 5éme jour, l'inflammation au 15ème, la nécrose au 28éme jour. Mais les chercheurs ont montré, en 2007, que de fortes doses de cyclosporine empêchaient le rejet. En 2008, ils s'attaquèrent à des mammifères plus volumineux que la souris en commençant par des auto-transplantations d'utérus chez la brebis. En 2010, ils ont testés avec succès la transplantation d'utérus chez des babouins [2].

Les transplantations humaines

Á l'étranger

Le Comité d'Ethique de Suède, après un refus initial, a donné son accord pour la poursuite des tentatives hautement surveillées de transplantation d'utérus, la Gestation pour autrui (GPA) étant interdite en Suède. En 2014, Mats Brännström et ses collaborateurs [3], certains appartenant à plusieurs pays (Suède, Espagne, Australie, Floride), ont rapporté leur expérience portant sur neuf transplantations utérines. Parmi les neuf receveuses, huit avaient une absence congénitale d'utérus, Syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), la dernière avait subi une hystérectomie pour cancer du col utérin. Toutes avaient une liaison stable avec leurs partenaires d'une durée égale ou supérieure à trois ans. Dans tous les cas, les donneuses étaient vivantes et avaient eu au moins une grossesse normale. Dans cinq cas, il s'agissait de la mère de la receveuse, la plus proche en histocompatibilité. Trois d'entre elles étaient ménopausées. Sous traitement oestro-progestatif, les menstruations sont apparues dans un délai de deux mois. Sur les neuf femmes ayant bénéficié d'une greffe d'utérus, sept ont conservé l'utérus greffé et vivent sans complication au prix de doses de médicaments immunosuppresseurs modérées. La sélection des donneuses et des receveuses a été draconienne. L'étape chirurgicale la plus longue est la dissection des uretères et des vaisseaux utérins. La longueur de l'intervention a été de 10 à 13 heures pour le prélèvement de l'utérus et de 4 à 6 heures pour la transplantation. Aucune complication immédiate n'a été observée. Des épisodes de rejet transitoires et de moyenne gravité sont survenus dans trois cas. Deux complications sont apparues secondairement : une plaie d'un uretère ayant nécessité une

réimplantation dont les suites ont été favorables chez une donneuse, un hématome rétropéritonéal chez une receveuse. Deux transplantations ont échoué nécessitant l'ablation de l'utérus greffé. Ces deux échecs sont dus, l'un à une infection utérine avec abcès utérin puis septicémie à *Enteroccocus faecalis*, l'autre à une thrombose bilatérale des artères utérines. Dans le cas index de la première naissance, l'utérus greffé provenait d'une amie proche de la famille âgée de 61 ans, ménopausée depuis 7 ans. La receveuse, âgée de 35 ans, avait un syndrome de MRKH avec un rein unique. L'enfant de 1775 gr est né au terme de 31 semaines et 5 jours par césarienne dans un tableau de préeclampsie [4]. Deux autres naissances ont eu lieu depuis (non publiées).

En France

Deux équipes se préparent pour la greffe d'utérus. Tristan Gauthier et Pascal Pivert et coll. de Limoges [5], après avoir fait des autogreffes puis des allogreffes chez la brebis à partir de 2007 et des études de résistance du myomètre au froid et à l'anoxie, ont testé, avec l'accord de l'Agence de la Biomédecine (ABM) les conditions dans lesquelles des utérus pouvaient être prélevés dans un programme de prélèvements d'organes chez des femmes en état de mort cérébrale. Ils ont prélevé sept utérus entre le 1er août 2012 et le 31 juillet 2013, dans un but purement scientifique et sans projet de transplantation.

L'autre équipe, celle de l'hôpital Foch de Suresnes, animée par Jean Marc Ayoubi et René Frydman, envisagent d'utiliser des donneuses vivantes, l'utérus étant recueilli lors d'une hystérectomie pour une pathologie n'intéressant pas l'utérus tel qu'un prolapsus par exemple ou chez les transsexuelles femmes voulant devenir hommes (FtM). Ce choix est fondé sur l'argument que les grossesses obtenues en Suède l'ont été à partir de donneuses vivantes, alors que les grossesses à partir de prélèvement cadavérique, en Turquie, ont abouti à des avortements spontanés [6]. L'équipe de Foch va déposer une demande de recherche expérimentale auprès de l'ABM et de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM).

LES ASPECTS LEGISLATIFS

Le législateur est intervenu dès 1976 pour encadrer les prélèvements et les greffes d'organes. Plusieurs textes ont ensuite complété les dispositions initiales. L'ensemble est maintenant intégré dans le code civil et dans le code de la santé publique [annexe 1].

Les prélèvements et greffes d'organes effectués à partir d'un donneur décédé doivent être distingués des prélèvements et greffes effectués sur un donneur vivant, l'une comme l'autre de ces activités ne pouvant être réalisées que dans un établissement hospitalier autorisé à cet effet.

Le prélèvement d'organes sur donneur décédé

Trois principes éthiques fondent la démarche : la finalité du prélèvement exclusivement thérapeutique ou scientifique, la gratuité du don, l'anonymat entre donneur et receveur.

La loi française pose le principe du consentement présumé de la personne décédée. Le prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître de son vivant son refus, exprimé par tout moyen. Si le médecin n'a pas directement connaissance de la

volonté du défunt, il s'efforce de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant.[1]

Si la personne décédée est un mineur ou un majeur sous tutelle, c'est aux titulaires de l'autorité parentale ou au tuteur de consentir au prélèvement.

Le constat de la mort fait l'objet de strictes conditions, reposant sur plusieurs observations cliniques. Il est réalisé par une équipe différente de celle qui effectue le prélèvement ou la greffe, l'une et l'autre devant faire partie d'une unité fonctionnelle ou d'un service distinct.

Le prélèvement d'organes sur donneur vivant

Les principes éthiques généraux concernent alors la finalité poursuivie et la gratuité. Un prélèvement sur donneur vivant ne peut être effectué sur une personne vivante que dans l'intérêt thérapeutique direct du receveur. La gratuité s'impose. Le champ des donneurs potentiels a été élargi par les lois successives. Le donneur doit avoir la qualité de père ou de mère du receveur. Par dérogation à ce principe, peuvent être autorisés à se prêter à un tel prélèvement dans l'intérêt thérapeutique direct du receveur son conjoint, ses frères et sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains et cousines germains ainsi que le conjoint de son père ou de sa mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur, ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. En 2011, le recours à un don croisé d'organes a été autorisé, en cas d'incompatibilité rendant impossible la greffe entre la personne ayant exprimé l'intention de don et la personne dans l'intérêt de laquelle le prélèvement peut être opéré. L'anonymat entre donneur et receveur est alors respecté.

Aucun prélèvement d'organe en vue d'un don ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne majeure placée sous un régime de protection légale.

Le donneur, informé des risques qu'il encourt, des conséquences éventuelles du prélèvement, et éventuellement du don croisé, exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance, ce consentement étant toujours révocable. La décision d'autorisation de prélèvement, qui n'a pas à être motivée, obéit à des règles précises, relevant du comité d'experts. L'Agence de la biomédecine est informée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques sur une personne vivante.

LES ASPECTS CLINIQUES

L'acte chirurgical

L'acte chirurgical nécessite la coopération de plusieurs équipes de chirurgiens expérimentés. Il est toujours complexe, délicat et long, la dissection des vaisseaux étant minutieuse et menée dans la profondeur du petit bassin. Après s'être assuré de la qualité et de l'innocuité de l'organe

[1] Au jour de la rédaction de ce Rapport, le projet de loi de modernisation de notre système de santé, tel qu'adopté le 14 avril en première lecture à l'Assemblée Nationale, prévoit une modification qui serait applicable à partir du 1er janvier 2018. Il est indiqué dans le projet que le médecin « informe les proches » préalablement au prélèvement envisagé, de sa nature et de sa finalité, conformément aux bonnes pratiques. Le prélèvement est pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître de son vivant son refus. Un décret viendrait préciser les modalités d'expression du refus et les conditions dans lesquelles le public et les usagers du système de santé seront informés de ces modalités.

à greffer, il comporte deux temps : le prélèvement et la greffe. La technique du prélèvement est différente selon que la donneuse est en état de mort cérébrale [5] ou vivante [3,4]. La technique de la greffe a été exposée par Brännström et coll [3,4]. Dans le syndrome MRKH, une vaginoplastie doit être réalisée au moins un an avant la transplantation. En pratique, le principal dilemme est le choix entre donneuses décédées ou vivantes.

La donneuse

Les transplantations utérines à partir de donneuses décédées

Actuellement, en France, la plupart des transplantations d'organes proviennent de donneurs « multiorganes » en état de mort cérébrale. En cas de transplantation utérine, les avantages potentiels sont outre l'absence de risque pour la donneuse, une durée moyenne de prélèvement beaucoup plus courte (18,57 minutes dans l'expérience de l'équipe de Limoges), une technique plus simple avec l'utilisation de pédicules plus longs et plus volumineux (vaisseaux iliaques) et des anastomoses plus faciles. En revanche, il y a des inconvénients : l'impossibilité de choisir la donneuse, la difficulté d'un bilan préopératoire complet et d'un ajustement en fonction de la compatibilité HLA, auxquels s'ajoutent la difficulté logistique (éloignement de la donneuse, disponibilité de la receveuse, occupation de la salle d'opération, fatigue du chirurgien) et la prolongation du temps d'ischémie froide. Cependant, la structure histologique de l'endomètre est préservée au moins 12 heures au sein d'une solution adéquate [7], voire 24 heures [5], et l'activité contractile du myomètre persiste plus de 6 heures [8].

Les transplantations utérines à partir de donneuses vivantes

Les avantages sont d'abord de pouvoir sélectionner la donneuse et effectuer un bilan préopératoire complet, d'une part chez la donneuse à la recherche d'une pathologie pouvant interférer avec la grossesse telle une lésion précancéreuse du col utérin, d'autre part chez la receveuse à la recherche d'anomalies associées à l'absence d'utérus qui compromettrait le prélèvement des ovocytes ou l'avenir de la greffe. Un autre avantage est de pouvoir programmer le prélèvement et la greffe, le même jour et dans le même lieu, avec des chirurgiens disponibles et de limiter la durée de l'ischémie froide. Par ailleurs, pour le rein, le temps de survie à long terme de la greffe est statistiquement supérieur avec un donneur vivant [9]. En revanche, les inconvénients sont notables : durée de l'intervention beaucoup plus longue, risque de léser l'uretère, risque vital, d'où la nécessité d'une information orale et écrite. Un comité d'expert (comités donneur vivant) vérifie que la donneuse a bien mesuré les risques et les conséquences du prélèvement. La donneuse est entendue ensuite par un magistrat du Tribunal de grande instance qui s'assure que son consentement est libre et éclairé.

La receveuse

La principale indication est l’absence d’utérus [10]. Elle peut être d’origine congénitale s’associant à l’absence des deux tiers supérieurs du vagin dans le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) qui atteint une femme pour 4 500 en France, soit environ 100 à 200 par an.

L’absence d’utérus peut être isolée (MRKH de type I) ou associée à d’autres malformations (type II ou mullerian duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic somite dysplasia, MURCS) dont les plus fréquentes sont rénales (rein ectopique, agénésie rénale unilatérale) et osseuses (scoliose, soudure des vertèbres cervicales ou lombaires). Les ovaires sont présents, d’aspect normal et fonctionnent comme en témoignent la courbe thermique, l’échographie, les

dosages hormonaux et la coelioscopie. Toutefois, ils peuvent être en situation haute dans le bassin, au-dessus des vaisseaux iliaques, ce qui peut rendre plus difficile le prélèvement

d'ovocytes. Le caryotype est normal. La majorité des cas semble être sporadique, mais des cas familiaux ont été signalés, ce qui évoque un mécanisme génétique qui fait l'objet de recherches très actives.

L'absence d'utérus peut succéder à une hystérectomie d'hémostase faite le plus souvent en urgence pour sauver la vie d'une femme ayant une hémorragie très abondante de la délivrance, dont la fréquence est de l'ordre de 0,5 pour mille, soit environ 350 à 400 cas cas par an [11], beaucoup plus rarement pour une hémorragie du post-partum survenant dans les huit à dix jours après l'accouchement, une rupture utérine ou l'existence d'un placenta praevia accreta. L'hystérectomie d'hémostase est habituellement interannexielle, les ovaires et les trompes étant conservés et les connections vasculaires ovariennes préservées. Certains auteurs ont cependant remarqué que les femmes ayant une absence congénitale de l'utérus répondaient souvent mieux à l'induction de l'ovulation que celles ayant subi une hystérectomie. L'urgence dans laquelle se déroulent fréquemment ces hystérectomies peut expliquer que l'opérateur n'ait pas comme premier souci le respect la vascularisation ovarienne.

L'absence d'utérus peut être due également à son ablation pour cancer, soit dans l'enfance ou l'adolescence (sarcome de l'utérus, tumeurs malignes de l'ovaire), soit à l'âge adulte (cancer du col), indication devenue de plus en plus fréquente qui doit être pesée avec le plus grand soin en raison du risque accru de récidive ou de néo tumeurs liées au traitement immunosuppresseur.

La deuxième indication est l'existence de malformations utérines ou la destruction fonctionnelle de l'utérus. Ce peut être une adénomyose sévère, des anomalies liées à la prise de diéthylstilbestrol (DES) par la mère de la femme pendant sa grossesse, heureusement en voie de disparition, de synéchies traumatiques succédant à des curetages après avortements spontanés ou dans les suites de couches ou, plus rarement, à des aspirations pour interruptions volontaires de grossesse.

La troisième indication est l'existence d'antécédents d'avortements spontanés, de grossesses extra-utérines ou de morts fœtales à répétition, ou d'échecs répétés de fécondation in vitro après un parcours long et semé d'embûches.

Par ailleurs, il existe des situations dans lesquelles un don d'ovocytes pourrait être nécessaire :

- dans le Syndrome MRKH, les ovocytes supportant parfois moins bien la vitrification ;

- s'il existe des cas familiaux ;

- dans un syndrome d'aplasie des dérivés müllériens, voisin du MRKH, en raison de la dysgénésie gonadique associée ;

- dans certaines hystérectomies dans lesquelles la circulation ovarienne a été lésée ;

- dans les antécédents de cancer en raison des séquelles de chimiothérapie ou de radiothérapie ayant entraîné une diminution ou une destruction des follicules primordiaux, non préservés par cryopréservation du cortex ovarien, vitrification ovocytaire ou congélation embryonnaire.

L'absence d'utérus fonctionnel est toujours perçue comme une grande souffrance. Souffrance pour les jeunes femmes qui découvrent à l'adolescence ou lors des tentatives de premiers rapports qu'elles n'ont ni vagin fonctionnel, ni utérus et qu'elles ne pourront pas avoir d'enfants ; souffrance aussi car cette absence est perçue par ces jeunes femmes dont la fonction ovarienne est le plus souvent normale comme une véritable injustice.

Quoiqu'il en soit, la receveuse doit être jeune et indemne de toute pathologie chronique susceptible de perturber la grossesse et de retentir sur l'état de l'enfant. Dans le cas d'un syndrome MRKH, l'avis d'un généticien est souhaitable. La stabilité du couple doit être appréciée car il est impensable de faire prendre de tels risques physiques et psychologiques à une femme et à un enfant au moindre doute. Dans l'étude de Brännström [3], toutes les receveuses avaient une relation de couples stables depuis une durée égale ou supérieure à trois ans. L'état de santé du partenaire était exploré (HIV, HBV, HCV et syphilis). Une information détaillée orale et écrite doit être donnée à la patiente portant sur les complications opératoires et les conséquences de l'immunosuppression.

Modalités de la FIV

La fécondation des ovocytes de la receveuse se fait par FIV. L'équipe de Limoges prévoit d'utiliser des embryons congelés (10 à 20 embryons congelés et conservés par patiente) dont l'intérêt est d'être disponibles à tout moment [5], alors que l'équipe de l'Hôpital Foch envisage de se servir d'ovocytes congelés par vitrification (au moins une vingtaine pour assurer de bonnes chances de grossesse), arguant de la fréquence actuelle de la séparation des couples. La muqueuse utérine est préparée par un traitement hormonal associant oestrogènes et progestérone. Afin d'éviter les grossesses multiples, un seul embryon est transféré.

Le traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur a comme objectif de s'opposer, comme pour toute greffe allogénique d'organe vascularisé, aux différents types de rejets. Si les rejets humoraux de greffe d'utérus (hyper aigus, aigus ou chroniques) ne semblent pas avoir été décrits dans les modèles expérimentaux, ni observés chez la femme pour l'instant, ils semblent néanmoins possibles en raison de la riche micro vascularisation utérine. Ils doivent être prévenus par le respect des compatibilités des groupes sanguins ABO, par la recherche par techniques sensibles (luminex) d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur avant la greffe et la réalisation de cross matches par lymphocytoxicité et si possible par cytométrie de flux. Un éventuel rejet humoral chronique doit être recherché par la détection régulière (tous les 6 mois au minimum) d'anticorps anti HLA du greffon après la greffe. En revanche, le rejet aigu cellulaire a été décrit dans les modèles expérimentaux et chez 5 des 7 femmes ayant reçu une greffe d'utérus. En l'absence de biomarqueurs et de signes cliniques spécifiques, le diagnostic est établi par des biopsies systématiques itératives du col (les modèles expérimentaux ayant montré une bonne corrélation avec les lésions du col de l'utérus) : infiltration de lymphocytes et de neutrophiles de l'épithélium basal squameux de l'exocol avec spongiose de ces cellules.

Le traitement immunosuppresseur reçu par ces femmes est un traitement classique utilisé dans les greffes d'organes à haut risque immunologique associant un traitement d'induction par globulines anti lymphocytaire T (Thymoglobuline ^{R}) pendant les premiers jours de la greffe afin d'obtenir une déplétion lymphocytaire T[2] et une trithérapie, tacrolimus (Prograf ^{R}) (taux résiduels sanguins entre 8 et 15 µg/l), mycophénolate mofétil (Cellcept ^{R}) arrêté au 6ème mois et corticoïdes arrêtés au 5ème jour. Néanmoins, en raison de la fréquence des rejets, une trithérapie a été administrée dans la première année chez 4 des 7 femmes greffées avec un utérus fonctionnel. Les épisodes de rejet aigu cellulaire ont tous été traités avec succès par l'administration intraveineuse de Solumedrol, comme dans les autres transplantations d'organe. L'utérus greffé ne semble donc pas se comporter différemment des autres organes

[2] Sauf chez les receveuses séronégatives pour l'EBV ou sera utilisé un anti récepteur de l'IL-2 en raison du risque accru de syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV.

greffés et le rejet aigu cellulaire semble pouvoir être contrôlé par un traitement immunosuppresseur classique bien conduit.

La grossesse et l'enfant

L'immunosuppression en cours de grossesse

Depuis la naissance en 1958 du premier enfant rapportée par Murray en 1963, on considère que plus de 20 000 enfants sont nés de mères ayant bénéficié d'une greffe d'organe. La plupart des femmes transplantées ont reçu une association de traitement par inhibiteur de la synthèse des acides nucléiques (azathioprine) (Imurel^{R}) et inhibiteur de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus), les inhibiteurs de la calcineurine constituant la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs en greffe d'organe. Leur utilisation chez des milliers de femmes enceintes a permis d'écarter un risque tératogène majeur, avec une incidence moindre d'hypertension artérielle mais accrue de diabète pour le tacrolimus. Les corticoïdes ont été largement utilisés au cours de la grossesse et sont considérés comme ne faisant pas courir de risques majeurs au fœtus. L'expérience clinique accumulée depuis 1962 d'utilisation d'azathioprine (Imurel^{R}) pendant la grossesse de patientes greffées ou non a montré un risque tératogène faible, contrairement à ce qui avait été observé chez l'animal. En revanche, le mycophénolate mofétil (Cellcept ^{R}) doit être arrêté avant la fécondation [12,13] et éventuellement remplacé par l'Imurel.

La grande expérience acquise en transplantation d'organe depuis plus de 50 ans, confortée par la publication de Brannström, montre donc que la grossesse est possible après greffe d'utérus avec un traitement associant tacrolimus, azathioprine (1 à 2 mg.kg/j) et corticoïdes (< 15 mg/j) en tenant compte d'une part de l'augmentation du métabolisme hépatique mais aussi d'un relatif état « d'immunosuppression » induit par la grossesse. Ce traitement permet d'observer une incidence de rejet basse (1 à 2 % en greffe de rein) pendant cette période.

Le déroulement de la grossesse chez l'immunodéprimée

Habituellement la grossesse est mise en œuvre dans un délai de 12 à 24 mois après la transplantation. Son déroulement dans les cas de transplantation rénale ou hépatique a fait l'objet d'une mise au point dans le Bulletin de l'Académie nationale de médecine en novembre 2013 [14]. Si l'on se réfère à l'évolution des grossesses de mères transplantées pour d'autres organes : reins, foies, poumons ou coeurs, les études après transplantation rénale étant les plus nombreuses, la seule différence entre ces grossesses et celles qui ont lieu après une transplantation utérine porte sur la santé préalable des mères, qui n'ont pas d'antécédents tels qu'une insuffisance rénale, une maladie hépatique sévère ou une insuffisance cardio-circulatoire, qui ont justifié la greffe.

On note une très faible augmentation du risque d'avortement spontané (14 % rein, 15,6 % foie) et de diabète (8 % rein, 5 % foie). En revanche, le risque d'hypertension artérielle est beaucoup plus important (54,2 % rein, 27,2 % foie) de même que celui de pré-éclampsie, proche de 30 % (27 % rein, 21,9 % foie). Son origine est diverse : maladie préexistante ou traitement immunosuppresseur[3]. La prématurité s'observe dans près de 50% des cas liée à la fréquence des césariennes dont on sait qu'elle sera systématique en cas de transplantation utérine. L'âge gestationnel moyen était de 35,6 semaines (rein), 36,5 semaines (foie). Le poids

[3] Le choix des médicaments anti-hypertenseurs est important, en excluant ceux qui peuvent nuire au fœtus (inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste de l'angiotensine 2 (ARA 2) [15].

de naissance est inférieur à 2500 g dans 30 à 50% des cas, mais il est inférieur à 1500g dans 10 à 15% des cas [15]. Le retard de croissance in utero est lié à l'hypertension artérielle et il est plus fréquent dans les transplantations rénales [16]. Ces enfants rattrapent leur retard rapidement et de façon satisfaisante, laissant à penser que le traitement immuno-suppresseur n'interfère pas dans leur croissance [17]. Le nombre de morts nés est de 1 à 2 % et celui de malformations entre 4 à 5 % selon les registres.

La surveillance de la grossesse

C'est à l'évidence une grossesse à risque qui demande une surveillance particulière et doit être suivie dans une maternité de niveau 3. Comme toute grossesse chez des femmes ayant bénéficié d'une greffe d'organe, le suivi se fait en alternance tous les 15 jours ou 3 semaines entre les obstétriciens et l'équipe de transplantation. Aux examens biologiques habituels de la grossesse, dont un contrôle vigilant chez les parturientes non immunisées contre la toxoplasmose, s'ajoutent la recherche d'une réactivation du cytomégalovirus par antigénémie et/ou PCR et des numérations globulaires/formules sanguines régulières pour identifier une éventuelle toxicité hématologique des immunosuppresseurs. Les biopsies de col propres à dépister les menaces de rejet se complètent d'un frottis ou d'une recherche de Papilloma virus avec typage (la parturiente princeps a subi une mini conisation pour lésion de haut grade). Une surveillance régulière contrôle le risque de pré-éclampsie. La surveillance fœtale reste banale par les échographies, puis les monitorages du rythme cardiaque fœtal et les mesures doppler des flux vasculaires, en particulier placentaire, sur les artères utérines. Se posera forcément un jour la question de la biopsie de trophoblaste ou d'amniocentèse sur un utérus greffé pour un embryon à clarté nucale anormale par exemple, question qui trouverait sa réponse dans l'identification de l'ADN fœtal dans la circulation maternelle. Se présentera aussi la délicate situation de la découverte d'une malformation fœtale au cours de cette grossesse si complexe. La naissance se fait par césarienne, à terme quand tout va bien, selon les dernières données.

L'allaitement

L'opportunité de l'allaitement maternel est discuté. Il faut mettre en balance le passage possible dans le lait de certains immunosuppresseurs comme le tacrolimus et l'azathioprine et les corticoïdes et les bienfaits sur le système immunitaire de cet allaitement. Les avis sont partagés. Pour certains, les avantages de l'allaitement (immunité, anti-infectieux) sont supérieurs aux inconvénients de l'immuno-suppresseur dans le lait [3]. En fait, les expériences publiées sont très limitées et des études complémentaires sont nécessaires même si des études récentes semblent montrer que l'allaitement maternel est possible sans conséquences néfastes en raison des quantités extrêmement faibles, en particulier de tacrolimus dans le lait maternel (<1%) [18].

L'avenir de l'enfant

Le développement psychomoteur

Les rares études disponibles ne montrent pas de retard ou de troubles différents chez les enfants que les mères aient pris ou non un immunosuppresseur [19]. Un impact des inhibiteurs de la calcineurine apparaît théoriquement possible en raison de la présence dans le cerveau de la calcineurine et de la protéine porteuse du tacrolimus (FKBP12). Les études cliniques ayant étudié ce point sont extrêmement rares. Dans un registre national canadien regroupant 39

enfants dont les mères avaient reçu de la cyclosporine comparés à 38 enfants contrôle, le développement psychomoteur des enfants est le même dans les deux groupes. Néanmoins chez les enfants nés de mères transplantées certains tests sont significativement moins bons chez ceux qui sont nés prématurément [20].

Le développement du système immunitaire de l'enfant

Le traitement immunosuppresseur durant la grossesse, même à dose réduite, a-t-il un retentissement sur l'immunité immédiate ou lointaine de l'enfant ? Les études sur ce sujet sont peu nombreuses et très parcellaires, alors que le recul est de plusieurs décennies. Les médicaments immuno-suppresseurs traversent le placenta et atteignent le fœtus. Ils contribuent aux risques déjà décrits de prématurité, de RCIU, de pré-éclampsie voire de tératogénèse, mais leur influence post-natale sur l'immunité du nourrisson est peu connue. Une étude très limitée a montré une diminution des cellules B et T au-delà de 12 mois, qui aurait justifié de retarder certaines vaccinations [21]. Une étude plus large n'a montré en fait aucune différence significative pour les IgG et les IgM entre les enfants de mères transplantées et les enfants de mères sans immunosuppresseurs. Il n'y aurait donc pas de conséquence pour le calendrier vaccinal [22,23].

En pratique, on peut retenir de l'étude récente d'Ono [24] portant sur l'étude de 38 nouveau-nés de mères transplantées du rein comparés à 40 nouveau nés de mères en bonne santé l'existence d'anomalies mineures des lymphocytes T à la naissance (diminution du nombre des lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes NKT, réduction du pourcentage des lymphocytes T CD8+ activés et des lymphocytes T CD4+ régulateurs), et une diminution nette des lymphocytes B (153,7/mm^3 vs 512,4/mm^3), anomalies déjà décrites dans la littérature mais sur un nombre plus restreint de nouveau nés. De manière intéressante, à 8 mois, la plupart de ces anomalies avaient disparues. Néanmoins, ces enfants ont été plus souvent hospitalisés dans les premiers mois de vie (OR 4.351 CI 1.026 – 15.225 ; $p = 0.046$), le plus souvent pour des problèmes infectieux.

La possibilité qu'auraient ces enfants de développer plus tard des maladies auto-immunes, voire des hémopathies ou des cancers, a été aussi évoquée. Des cas isolés de maladies auto-immunes ont été rapportés. En fait, on dispose de très peu d'études chez l'homme. La cyclosporine pourrait troubler la tolérance immunitaire par blocage de la maturation des thymocytes et accumulation des lymphocytes T auto-réactifs. Ceci s'observe expérimentalement chez les rongeurs mais n'a pas été retrouvé avec une fréquence anormale dans le registre canadien. Il n'y a donc pas de signal d'alerte chez l'homme, mais un suivi à très long terme de ces enfants est nécessaire pour se prononcer.

LES ASPECTS ETHIQUES

La transplantation utérine proposée comme alternative ou complémentaire de la GPA pose un certain nombre de questions éthiques concernant sa finalité, la donneuse, la pénurie de d'organes, la receveuse, l'avenir de l'enfant et en définitive le choix entre transplantation utérine et gestation pour autrui.

Les particularités de la greffe d'utérus

Elle se distingue de toutes les autres greffes. D'abord, parce qu'elle n'est pas vitale. Son objectif n'est pas d'assurer la survie du patient comme dans une greffe de coeur ou foie ; elle

n'en facilite pas la survie comme dans la greffe de rein ; elle n'en améliore pas la vie comme dans une greffe de mains ou de visage ; mais elle apporte à la femme un sentiment de réparation d'une injustice de la nature et surtout elle permet de donner la vie. Dès lors, doit-on prendre un risque vital pour la mère pour la greffe d'un organe qui ne l'est pas ? Dans toute réflexion doivent donc intervenir, outre l'avenir de la patiente, l'avis de son époux et de sa famille et l'avenir de l'enfant à naître. D'autre part, la greffe d'utérus est une greffe éphémère puisque l'utérus sera retiré à la suite d'une ou deux grossesses, du moins c'est ce qui est prévu dans l'expérience suédoise, afin de limiter les effets de l'immunosuppression dans le temps.

La transplantation avec donneuse en état de mort cérébrale ou décédée

L'expérience de Limoges a montré que le prélèvement de l'utérus après les autres prélèvements (cœur, rein, foie), lorsque la femme était en état de mort cérébrale, était bien accepté à la fois des familles et des équipes de transplantation et ne posait pas de difficultés techniques particulières, même si le prélèvement de l'utérus s'inscrivait toujours en dernier [5]. Mais jusqu'à présent aucune grossesse à partir d'une donneuse décédée n'a été menée à terme. Deux grossesses survenues chez une jeune femme turque ayant subi une greffe d'utérus dans ces conditions se sont terminées, la première au stade biologique, la seconde à cinq semaines de grossesse [6]. Ceci conduit à rester extrêmement prudent sur la comparaison des résultats et des risques avec une greffe provenant d'un donneur vivant. Pour le moment, la transplantation à partir d'une femme décédée après arrêt circulatoire n'a pas été envisagée.

L'information des proches sur le prélèvement, est bien entendu indispensable, même si leur accord risque de ne plus être nécessaire d'après le récent projet de loi voté en première lecture à l'Assemblée nationale. La greffe, qui n'est pas vitale, n'a par ailleurs pas de spécificités vis-à-vis des règles éthiques s'appliquant aux autres transplantations (information sur le risque opératoire, anonymat du don).

La transplantation avec donneuse vivante

Dans l'état actuel de la technique, nous avons vu que le prélèvement de l'utérus est une intervention longue et complexe, plus complexe qu'une hystérectomie même élargie et plus dangereuse qu'un prélèvement de rein. Elle est particulièrement longue (9 à 10 heures), encore que l'utilisation de la robotique permettra peut-être de diminuer notablement le temps opératoire. Les risques notamment d'infection, de saignement, de lésions urétérales, de thrombose sont loin d'être négligeables. Le risque vital n'est pas nul. Une information complète de la donneuse, exposant clairement l'existence de ce « sur-risque » est donc un préalable indispensable.

Dans le cadre actuel des lois de bioéthique le donneur vivant doit être un parent ou un proche ce qui pose la question, d'une part de la perception du don par la mère qui peut se sentir responsable de la malformation de sa fille et plus ou moins obligée de donner son utérus, d'autre part de possibles interférences familiales ultérieures dans le vécu et l'éducation de l'enfant[4].

L'âge de la donneuse est une autre difficulté. Pour diminuer le risque de complications obstétricales, il serait souhaitable qu'elle soit jeune mais il est éthiquement discutable de proposer l'ablation de son utérus à une femme encore en âge de procréer, même si elle dit

[4] Lorsque la transplantation utérine est accompagnée d'une reconstruction du vagin, si la donneuse est la mère du conjoint, des psychologues ont émis l'hypothèse que les rapports pourraient être perçus comme incestueux.

avoir accompli ses désirs de grossesse. Dans l'expérience suédoise, l'âge moyen des donneuses était de 53 ans [3].

Une autre source d'organes est celle des hystérectomies faites pour une pathologie n'intéressant pas l'utérus. L'organe retiré dans l'intérêt de la personne peut en effet être utilisé à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle ait été informée de l'objet de cette utilisation (annexe 1). Il s'agit alors de résidus opératoires et non de déchets opératoires qui sont soumis à de strictes conditions d'élimination (articles L 1235-2 et L 1245-2 du code de la santé publique). L'inconvénient est alors l'âge de la donneuse, souvent supérieur à 45 ans, comme dans les prolapsus.

Un questionnement particulier est celui du prélèvement d'utérus chez les transsexuelles féminins souhaitant devenir hommes (FtM) et acceptant l'utilisation altruiste de leur utérus, hypothèse explorée et vérifiée par les psychiatres de l'Hôpital Foch. Leur utérus pourrait être utilisé à titre de greffon dès lors que les deux conditions suivantes sont remplies : que l'intervention chirurgicale (suppression de l'utérus) soit faite dans l'intérêt de la transsexuelle et que l'acte ait une finalité thérapeutique pour la receveuse (obtention d'une grossesse), sous réserve de l'accord des agences sanitaires. L'accord des transsexuelles ne serait cependant sollicité qu'après un suivi de deux ans et après qu'elles aient obtenu la certitude de pouvoir bénéficier des interventions chirurgicales qu'elles désirent pour accomplir leur transition, afin d'éviter toute pression sur leur consentement. Outre les risques nettement accrus de l'hystérectomie élargie par rapport à l'hystérectomie habituelle dont les personnes transsexuelles doivent avoir bien conscience, ce projet peut se heurter à la volonté de certains militants d'associations Lesbiennes, Gays, Bisexuels, Transsexuels (LGBT) qui œuvrent pour que la stérilisation chirurgicale ne soit plus nécessaire pour changer de sexe. Le grand avantage est la qualité de l'utérus transplanté du fait de la jeunesse des donneuses (FtM) (75 % des transsexuelles susceptibles d'accepter le don de leur utérus avaient moins de 35 ans dans l'expérience de l'Hôpital Foch).

La pénurie d'organes à greffer

La disproportion est flagrante, la demande étant de l'ordre de plus d'une centaines d'utérus par an ce qui dépasse largement les possibilités limitées, au mieux, à quelques dizaines. La situation est d'autant plus délicate que l'adoption, qu'elle soit nationale ou internationale, est de plus en plus difficile. En France, alors que les demandes annuelles d'adoption de couples hétérosexuels sont de l'ordre de 25 000 par an, le nombre des enfants adoptés n'est plus que de 600 à 700 chaque année. Les possibilités d'adoption diminueront encore si la possibilité d'accoucher sous X est interdite. A l'étranger, la décroissance est la même et le risque d'adopter des enfants « à besoins spécifiques » est grand.

L'une des principales sources d'organes devrait provenir de donneuses en état de mort encéphalique. En l'occurrence, ce devrait être des femmes adultes jeunes, porteuses d'un utérus sain ce qui s'avère assez rare. Ce constat est corroboré par une étude américaine du New-York Down Town Hospital [25], qui se fondant sur une expérience de dix ans sur les primates, a participé aux programme de prélèvements d'organes sur cadavre humain, dans le cadre du réseau du don d'organes de l'Etat de New-York, en conformité avec l'Acte National Américain de Transplantation d'Organes de 1984. L'objectif était la transplantation utérine chez la femme. Le Comité d'éthique de l'hôpital avait donné son accord. Les conditions du protocole, qui obligeaient à obtenir pour le prélèvement de l'utérus un consentement séparé de celui des autres organes, étaient draconiennes, comportant entre autres un dossier médical documenté : âge entre 16 et 45 ans, règles normales, utérus sain, pas de stérilité, dépistage récent par frottis du cancer du col utérin, pas d'infection par le *papilloma virus*, si possible un

scanner ou une IRM pelviens normaux. Sur six mois, en 2008, 1800 donneuses potentielles furent identifiées, 150 donneuses prélevées post-mortem, mais seulement 9 prélèvements d'utérus furent effectués. C'est dire à quel point une telle ressource est problématique, d'autant qu'une compatibilité donneuse/receveuse dans les groupes érythrocytaires et leucocytaires est nécessaire. En outre, la fréquence des accidents de voie publique diminuant en France, l'autre ressource provient de femmes atteintes d'accidents vasculaires cérébraux, par définition plus âgées. D'autres approches pour corriger la stérilité féminine sont envisagées dans l'annexe 2.

La receveuse

La femme, jeune et en bonne santé, doit être clairement informée des risques chirurgicaux de la transplantation, de ses échecs éventuels nécessitant l'ablation de l'utérus transplanté (2 cas sur 9 dans l'expérience suédoise), mais aussi des préalables indispensables : nécessité d'un traitement hormonal pendant trois mois pour « préparer » l'utérus (augmentation du flux artériel utérin, croissance de l'endomètre, reprise des menstruations), et d'une stimulation hormonale pour obtenir les ovocytes nécessaire a la fécondation in vitro. Elle doit être consciente des échecs de FIV, notamment après décongélation des ovocytes[5]. La femme doit aussi être prévenue des effets secondaires de l'immunosuppression en particulier de syndromes prolifératifs ou de cancers, de la possibilité de complications telles qu'hypertension artérielle et prééclampsie en cours de grossesse et du risque de prématurité et/ou de retard de croissance du fœtus in utero. Enfin, elle doit être avertie de l'échec possible de la greffe, de l'obligation d'une césarienne et d'une ablation secondaire de l'utérus après une ou deux grossesses, soit d'au moins trois interventions successives. Mais on sait que, dans nos sociétés modernes, le désir d'enfant est devenu tellement impérieux que certaines femmes sont prêtes à tout pour devenir mère.

L'avenir de l'enfant

L'expérience acquise dans les transplantations notamment rénales, permet de penser que le traitement immunosuppresseur de la mère ne comporte pas à court terme de risque majeur pour l'enfant mais le devenir à long terme est mal connu et le risque d'apparition de pathologie (hémopathie, cancer) ne peut être formellement exclu. De même l'expérience actuelle de trois naissances ne permet pas de préjuger du risque de prématurité et de retard de croissance in utéro pour l'enfant, d'autant plus que la donneuse sera plus âgée. Il est également difficile d'apprécier le comportement de ces enfants lorsqu'ils apprendront leur venue au monde à partir de l'utérus de leur grand-mère, d'un proche parent ou à plus forte raison du cadavre d'une inconnue.

Le choix entre transplantation utérine et gestation pour autrui

Cette discussion peut sembler hors de propos puisque la GPA reste interdite en France. Cependant, les décisions de justice concernant la GPA s'accumulant, la question des avantages et des inconvénients respectifs de la transplantation utérine et de la GPA ne manquera pas de se poser.

La transplantation utérine aurait plusieurs avantages dont le moindre ne serait pas, sinon de tarir le commerce éhonté des «ventres à louer» et l'asservissement des femmes, du moins d'en

[5] Dans l'étude récente d'une des meilleures équipes mondiales de procréation médicalement assistée [26], sur 30 femmes désirant utiliser leurs ovocytes vitrifiés, 20 grossesses ont été obtenues, 6 enfants sont nés et 8 grossesses sont en cours, soit 66,7 %]

diminuer le formidable développement [27]. L'indication étant strictement médicale respecte la loi de bioéthique. Elle ne porte pas non plus atteinte à la valeur symbolique de la maternité. Au plan légal, elle aurait l'énorme avantage de respecter l'adage «mater semper certa est» sur lequel s'appuie la loi française et d'éviter ainsi toute contestation légale. Elle supprimerait les conséquences médicales et psychologiques des liens qui se tissent inéluctablement entre la mère porteuse et l'enfant au cours de la grossesse, de mieux en mieux connus, en particulier depuis le remarquable développement de l'épigénétique [28,29,30]. Elle éviterait enfin les cruels dilemmes qui se posent dans les GPA devant la découverte d'une malformation de l'enfant, la nécessité de réanimer un très grand prématuré ou un enfant souffrant d'une grave anoxie à la naissance, les parents prenant la décision et non plus la gestatrice, du moins selon la législation anglaise [10].

A contrario, la GPA a le grand avantage de ne faire prendre aucun risque à la mère intentionnelle (alias la receveuse) et beaucoup moins à la gestatrice (alias la donneuse) et à l'enfant. La gestatrice n'est cependant pas à l'abri d'une hémorragie abondante de la délivrance ou d'une dépression sévère du post-partum. En outre, de l'avis même de l'équipe suédoise, la transplantation utérine ne sera pas une chirurgie classique avant de nombreuses années et demeure un processus expérimental.

Les dérives éventuelles

On peut se demander, en cas de transplantation utérine, quelle serait la légitimité, soit d'un don d'ovocyte dans lequel la femme ne serait ni la mère biologique ni la mère « utérine », soit surtout d'un double don de gamètes ou d'un don d'embryon, la mère portant alors dans un utérus qui n'est pas le sien, un enfant qui n'est pas celui de son couple.

En définitive, dès lors que des transplantations utérines ont été réalisées avec succès par une équipe dans le monde, cela devrait mettre fin à toutes les objections théoriques qui faisaient douter de sa réalisation. Si elle est possible, est-elle pour autant souhaitable et si oui à quelles conditions? Seuls, l'avenir et le recueil exhaustif de toutes les données concernant les prochaines transplantations utérines entreprises pourront permettre de trancher.

La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, la FIGO avait condamné, en octobre 2008, la greffe d'utérus : «Compte tenu du manque de données sur son innocuité et de ses risques connus pour les donneuses vivantes, la transplantation utérine est à ce jour considérée comme éthiquement inappropriée ». Son avis reste pour le moment réservé.

EN CONCLUSION

L'Académie nationale de médecine prend acte du fait qu'une transplantation de l'utérus à partir de donneuses vivantes a permis, en Suède, la naissance d'enfants vivants et que la transplantation de l'utérus est désormais possible.
Les recherches déjà entreprises ou prévues en France devraient contribuer à apporter des éléments déterminants sur la faisabilité et les conditions de mise en œuvre de cette approche.

L'Académie nationale de médecine tient néanmoins à souligner que de nombreuses incertitudes et difficultés devront encore être surmontées avant que la transplantation utérine puisse trouver place dans un programme national de transplantation d'organes. Elles portent notamment sur le dilemme du choix entre donneuse en état de mort cérébrale ou donneuse vivante, le risque chirurgical et celui du traitement immunosuppresseur tant pour la mère que pour l'enfant.

L'Académie nationale de médecine est aussi préoccupée par les incertitudes concernant l'avenir à moyen et long terme des enfants nés dans ces conditions si particulières.

Pour toutes ces raisons, l'Académie nationale de médecine considère que la transplantation de l'utérus est encore actuellement au stade expérimental.

Elle recommande cependant :

- que le programme de recherche strictement encadré selon les règles établies par la législation et l'Agence de la Biomédecine pour toute innovation en transplantation d'organes et en Assistance médicale à la Procréation soit poursuivi ;
- qu'une information claire et détaillée, tenant compte des inconvénients et des risques de la transplantation de l'utérus, soit délivrée aux donneuses vivantes et aux receveuses qui participeront à ces programmes de recherche et qu'un accompagnement attentif soit mis en œuvre avant, pendant et après la procédure ;
- que des données soient recueillies lors des recherches menées en France comme dans d'autres pays afin de s'assurer du bien fondé de la transplantation d'utérus et, le moment venu, de juger de la possibilité d'en étendre la pratique, dans le respect des principes éthiques qui s'imposent comme c'est le cas pour toute transplantation d'organe et assistance médicale à la procréation afin d'éviter toute dérive.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Pascal Piver (Centre AMP, service de gynécologie obstétrique, CHU Dupuytren, Limoges), Marc Ayoubi (Chef du service de Gynécologie obstétrique, Hôpital Foch), René Frydman (Centre AMP, Hôpital Foch), Laurent Degos (Académie nationale de médecine), Israël Nisand (Chef de pôle, CHU de Strasbourg, créateur du Forum européen de bioéthique), Dominique Royère (Directeur, Direction Procréation,Embryologie,Génétique Humaine, Agence de la Biomédecine) Françoise Shenfield (Reproductive Medecine Unit,UCLH, Londres, membre de l'ESHRE's Ethics and Law taskforce et du Comité d'éthique de la FIGO), Jean-François Allilaire (Académie nationale de médecine), Bernard Cordier (Psychiatre, Hôpital Foch), Léa Karpel (Psychologue, Hôpital Foch), Didier Houssin, Gérard Levy (Président de la Commission d'éthique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français), Amélie Victor (présidente de l'Association MRKH), Lucie Bernard (Association MAÏA), Jacques Belghiti (Chef du service de chirurgie hépato-pancréato-biliaire, CHU Beaujon), Geneviève Delaisi de Parseval (psychanaliste, chercheuse en sciences humaines, spécialiste de bioéthique).

RÉFÉRENCES

[1] FAGEEH W., RAFFA H., JABBAD H., MARZOUKI A. Transplantation of the human uterus. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2002; 76: 245-51.

[2] Enskog A, Johannesson L, Chai D.C. et coll. Uterus transplantation in the baboon : methodology and long-term function after auto-transplantation. Human Reproduction, 2010 ; 25 : 1980-87

[3] Brännstrom M, Johannesson L, Dahm-Kähler P. The first clinical uterus transplantation trial : a six-month report. Fertil.steril, 2014 ; 101:1228-36

[4] Brannström M, Johannesson l, Bokström H et al. Livebirth after utérus transplantation Lancet On Line 5 octobre 2014*.

[5] Gauthier T, Piver P, Pichon R et coll. Uterus retrieval process from brain dead donors. Fertil. Steril, 2014 ; 102:476-82

[6] Eman Akar M,Ozkan O, Aydinuraz B et coll. Clinical pregnancy after uterus transplantation. Fertil. Steril. 2013;100:1358-136

[7] Del prior G, Stega J, Sieunarine K, Ungar L, Smith R. Human uterus retrieval from a multi-organ donor. Obstet Gynecol 2007;109:101-4

[8] Wranning CA, Möln J, El-Akouri RR, Kurlberg G, Brännstrom M. Hum Reprod 2005;20:2736-44

[9] SEGEV DL, GENTRY SE, WARREN DS, REEB B, MONTGOMERY RA. Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. JAMA.2005;293:1883-90

[10] Henrion R, Bergoignan-Esper C. La gestation pour autrui. Bull Acad Natl Med. 2009;193(3):583-618.

[11] DENEUX-THARAUX C, BONNET MP, TORT J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. J Gynecol obstet biol Reprod. 2014; 43:936-950

[12] Prévot A, Martini S, Guignard JP. In utero exposure to immunosuppressive drugs. *Biol.Neonate*.2002; 81:73-81.

[13] Fuchs K.M, Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin perinatol*. 2007; 31: 363-71.

[14] PRUVOT F-R. Transplantation (rein,foie) et grossesse. Bull. Acad. Natl Med, 2013:197,1609-1618

[15] .McKay D B, Josephson M A. Pregnancy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: S117-S125.

[16] Fuchs KM, Wu D, Ebcioglu Z. Pregnancy in renal transplant recipients. *Semin perinatol*. 2007; 31: 339-47.

[17] Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ et al. Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child health*. 2000; 36: 230-35.

[18] BRAMHAM K, CHUSNEY G, LEE J, LIGHTSTONE L, NELSON-RIERCY C. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in brest-fed and bottle-fed infants. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 563-7

[19] Schreiber-Zalora J, Kociszewska-Najman B, Borek-Dzieciol B et al. Neurologic development of children born to liver transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2014; 46: 2798-2801.

[20] NUMAN I, SGRO M, BARRERA M et al. Long-term neurodevelopement of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. Pediatr drugs. 2010;12:113-122

[21] Di Paolo S, Schena A, Morrone LF et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation.*2000; 69: 2049-54

[22] Cimmaz R, Meregalli E, Biggioggero M et al. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicology letters.* 2004; 149: 155-162.
[23] Drozdowska-Szymczak A, Kociszewska-Najman B, Schreiber-Zalora J et al. Evaluation of selected markers of the immune system in children of renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*.2014; 46: 2703-7.
[24] ONO E, DOS SANTOS AM, VIANA PO et al. Immunophenotypic profile and increased risk of hospital admission for infection in infants born to female kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2015; 15: in press
[25] Del Prior G, Stega J, Sieunarine K, Ungar L, Smith JR. Human uterus retrieval from a multi-organ donor. Obstet Gunecol. 2007; 109: 1458-59
[26] GARCIA-VELASCO JA, DOMINGO J, COBO A, MARINEZ M, CARMONA L, PELLICER A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertility Sterility.2013;99: 1994-99
[27] HENRION R. La gestation pour autrui au regard du mariage de personnes de même sexe. Bull. Acad. Natl Med. À paraître.
[28] Bourc'his D. Les bases de l'épigénétique. Bull Acad Natl Méd. 2010;194 (2):271-285.
[29] Junien C. Les déterminants précoces de la santé et des maladies : épigénétique et environnement. Bull Acad Natl Med. 2011; 95 (3):511-527.
[30] Le Bouc Y, Rossignol S, Azzi S et coll. Anomalies épigénétiques et de l'empreinte parentale dans les maladies du développement humain. Bull Acad Natl Méd. 2010;194 (2):287-300.

ANNEXE 1

Dons d'organes et résidus opératoires, état de la législation à ce jour

C. B. Esper et G. Benoit

Dons d'organes

Contrairement à d'autres domaines d'activités scientifiques et médicales relevant de la bioéthique, l'intervention législative dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes est ancienne dans notre pays. Le législateur est intervenu dès le 22 décembre 1976. Pour la première fois, la loi dite Caillavet encadrait cette activité, après divers incidents survenus dans des établissements de santé. Cette législation, complétée par plusieurs textes d'application, a ensuite évolué à plusieurs reprises. Ont été adoptées les lois des 29 mai 1994 (premières lois de bioéthiques), 28 mai 1996 (renforcement des contraintes de sécurité), 6 aout 2004 et 7 juillet 2011 (lois de révision bioéthique). L'ensemble de cette législation est intégrée dans le code civil et le code de la santé publique [art.16-3 c.civil ; art.L1211-1 et s, art.R1211-1 et s. c.santé publ.]

Il convient de distinguer les prélèvements et greffes d'organes effectués sur un donneur décédé, et les prélèvements et greffes d'organes effectués sur un donneur vivant.

Prélèvement et greffe d'organes effectué sur un donneur décédé

Les principes éthiques généraux

Ceux-ci sont au nombre de trois :

– les finalités poursuivies : le prélèvement ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques. La première hypothèse permet les greffes, la seconde concerne la recherche des causes de la mort et prend la forme des autopsies

– la gratuité : cette règle pose le principe de l'impossibilité de faire un commerce d'organes humains

– l'anonymat : il y a impossibilité pour la famille de la personne décédée de connaître l'identité du receveur. Cette famille peut toutefois prendre connaissance à tout moment du résultat des greffes réalisées. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément de son corps, et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée. Il ne peut être dérogé à ce principe d'anonymat qu'en cas de nécessité thérapeutique.

La recherche du consentement du donneur. La présomption de consentement

La loi française pose le principe du consentement présumé de toute personne décédée sur le don de ses organes. Toutefois la recherche d'informations permettant d'apprécier et de respecter la position du défunt au sujet du prélèvement d'un élément de son corps est obligatoire. Les indices du désaccord peuvent résulter :

- de l'enregistrement de sa volonté, de son vivant, sur le registre national des refus tenu par l'Agence de la biomédecine.

- du recueil du témoignage oral d'un proche

- ou encore d'une trace manuscrite d'un refus ou d'une restriction (ainsi accord limité à un ou

à certains organes particuliers)

C’est la raison pour laquelle, lorsqu’une équipe médicale fait face à un donneur d’organes potentiel, elle consulte systématiquement le registre national des refus pour vérifier si son nom y figure. Si c’est le cas, elle arrête immédiatement les démarches de prélèvement. Si le défunt n’est pas inscrit, cette équipe interroge ses proches avant d’envisager tout prélèvement, pour vérifier qu’il n’était pas opposé au don, et même s’il avait une carte de donneur. La consultation des proches est réalisée par l’équipe de coordination hospitalière du prélèvement, juste après l’annonce du décès par le médecin réanimateur.

Un amendement à la loi de modernisation du système de santé, en cours de vote à l’Assemblée nationale (adopté en première lecture) prévoit, afin de lutter contre les manques de greffons, qu’à partir du 1er janvier 2018, seules les personnes qui se sont explicitement inscrites sur le registre national de refus seront exclues des prélèvements. Pour les autres la famille et les proches seront simplement « informés » de l’opération, et non plus consultés.

Le mineur et le majeur protégé

La présomption de consentement est écartée lorsque la personne décédée était un mineur ou un majeur protégé. Le prélèvement ne peut alors avoir lieu qu’à la condition que chacun de titulaires de l’autorité parentale, ou le tuteur, y consente expressément par écrit. S’il y a impossibilité de consulter l’un des titulaires de l’autorité parentale, le prélèvement peut avoir lieu à condition que l’autre y consente par écrit.

L’information des proches

Les proches, consultés sur la volonté du défunt, sont informés de leur droit à connaître les prélèvements effectués

Le déroulement de la procédure de prélèvement

- Les prélèvements d’organes en vue de dons ne peuvent être effectuée que dans des établissements autorisés à cet effet. Cette autorisation est délivrée pour cinq ans. Excluant les cabinets médicaux, elle est délivrée par le directeur de l’Agence Régionale de Santé (ARS) après avis de l’Agence de la biomédecine.

- Une autorisation administrative doit être accordée pour effectuer les greffes d’organes. La loi la limite aux établissements assurant une activité d’enseignement médical et de recherche médicale, ce qui revient à attribuer aux CHU la pratique des greffes, ainsi qu’aux établissements liés par convention aux CHU.

- Les conditions du constat de la mort du donneur sont prévues par les textes. La mort doit être médicalement constatée par deux médecins, n’appartenant pas aux équipes en charge des greffes. En pratique le constat de la mort repose sur trois observations cliniques (art R 1232-1 C. santé publ., déc n° 2005-949 du 2 aout 2005) : l’absence totale de conscience et d’activité motrice spontanée, l’abolition de tous les réflexes du tronc cérébral, et l’absence totale de ventilation spontanée. Si la personne est assistée par ventilation mécanique et conserve une fonction hémodynamique, l’absence de ventilation spontanée est vérifiée par une épreuve d’hypercapnie Les trois critères cliniques sont complétés, pour attester du caractère irréversible de la destruction encéphalique, soit par deux encéphalogrammes réalisés à plusieurs heures d’intervalle, soit par une angiographie objectivant l’arrêt de la circulation

- Les médecins qui procèdent à un prélèvement d’organes sur une personne décédée sont tenus de s’assurer de la meilleure restauration possible du corps.

- La prise en charge des frais liés à un prélèvement est là aussi prévue par les textes, qu’il s’agisse des frais de transport en vue d’établir la mort encéphalique, des frais relatifs aux

prélèvements eux mêmes, ou de conservation, de restauration du corps. Il en est de même pour les frais de restitution du corps à la famille afin que cette dernière n'ait pas des dépenses supérieures à celles qu'elle aurait supportées si le don d'organes n'avait pas eu lieu.

Prélèvement et greffe d'organe effectué sur un donneur vivant

Les dispositions législatives sont ici plus rigoureuses

Les principes éthiques généraux

– La finalité poursuivie : le prélèvement ne peut être effectué sur une personne vivante que dans l'intérêt thérapeutique direct du receveur. Cette formule exclut totalement le prélèvement à des fins scientifiques, et aussi celui qui, effectué à des fins thérapeutiques, ne présenterait pas un intérêt suffisamment direct pour le receveur.

– La gratuité : ce principe est totalement repris dans cette hypothèse

– Le champ des donneurs potentiels a été élargi par les lois successives. Depuis 2011, le donneur doit avoir la qualité de père ou de mère du receveur. Par dérogation, peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organes dans l'intérêt thérapeutique direct du receveur, son conjoint, ses frère ou sœur, son fils ou fille, ses grands-parents, ses oncles et tantes, ses cousins germaines et cousines germaines, ainsi que le conjoint de son père ou de sa mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.

Par ailleurs la loi de 2011 a permis les dons croisés d'organes. Dans l'hypothèse où un donneur et un receveur s'avèrent incompatibles, il est possible d'échanger avec un autre couple de donneur-receveur également en situation d'incompatibilité, dès lors qu'il y a compatibilité en croisant les deux paires. Dans ce cas, l'anonymat entre donneur et receveur est préservé.

- Aucun prélèvement d'organe, en vue d'un don, ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale

L'information et le consentement du donneur. Le comité d'experts

Avant d'exprimer son consentement, le donneur doit être informé

- des risques qu'il encourt

- des conséquences éventuelles du prélèvement (conséquences de toute nature)

- des résultats qui peuvent être attendues de la greffe pour le receveur

Cette information est délivrée par un comité d'experts ou en cas d'urgence vitale par le médecin prescripteur de la greffe, ou par tout autre médecin du choix du donneur

Il existe neuf comités d'experts nommés par arrêté du ministre chargé de la Santé, avec une compétence géographique propre. Le rôle du comité est d'informer le donneur et d'autoriser le prélèvement.

Le comité d'experts s'assure, au cours d'une audition, que le donneur fait son choix en pleine connaissance des informations qui lui ont été délivrées. Les décisions qu'il prend ne sont pas motivées. Il a accès aux informations médicales concernant le donneur et le receveur.

Le donneur doit, à sa demande, exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou un magistrat désigné par lui. Ce magistrat doit s'assurer du consentement libre et éclairé du donneur (il est prévu une procédure d'urgence en cas d'urgence vitale pour le receveur).

Le consentement fait l'objet d'un acte écrit, signé du magistrat et du donneur. Il est bien entendu révocable à tout moment.

L'autorisation et le déroulement du prélèvement

L'autorisation de prélèvement est délivrée, postérieurement au consentement, par le comité d'experts. Le donneur, ayant donné son consentement devant un magistrat, adresse sa demande d'autorisation du prélèvement au comité d'experts, par écrit, avec copie de l'acte par lequel ce consentement a été recueilli. Après délibération, la décision autorisant le prélèvement est prise par le comité d'experts, à la majorité. Elle est communiquée par un moyen permettant d'en garder une trace écrite, au donneur et au médecin responsable du service où le prélèvement est envisagé. Celui-ci la transmet au chef d'établissement

L'Agence de la biomédecine est informée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques sur personne vivante

Les frais relatifs au prélèvement sont pris en charge par l'établissement dans lequel ce prélèvement est réalisé et rembourse certains frais au donneur sur présentation de justificatifs.

Résidus opératoires

A la suite d'une intervention chirurgicale pratiquée sur une personne, l'utérus retiré pourrait-il être utilisé pour être greffé sur une femme sans utérus ?

Les résidus opératoires (à distinguer des déchets opératoires qui sont soumis à de strictes conditions d'élimination) sont traités par les articles L 1235-2 (organes) et L 1245-2 (tissus, cellules et produits du corps humain) du code de la santé publique. Concernant les organes, ceux-ci « prélevés à l'occasion *d'une intervention chirurgicale, pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques* ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée de l'objet de cette utilisation ». Pour les mineurs ou les majeurs sous tutelle, l'utilisation ultérieure des organes ainsi prélevés est subordonnée à l'absence d'opposition des titulaires de l'autorisation parentale ou du tuteur, informés de cette utilisation. Le refus du mineur ou du majeur sous tutelle fait obstacle à cette utilisation.

Selon ces mêmes dispositions, les organes ainsi prélevés sont soumis aux principes généraux énoncés à propos du don et utilisation des produits du corps humain, à savoir l'interdiction de toute publicité en faveur d'un don pour une personne, un établissement ou un organisme déterminés, l'absence de tout paiement pour celui qui se prête au prélèvement, l'anonymat, l'impossibilité d'utilisation d'un prélèvement à des fins thérapeutiques si le risque mesurable en l'état des connaissances scientifiques et médicales couru par le receveur potentiel est supérieur à l'avantage escompté pour celui-ci, l'application des règles de sécurité sanitaire en vigueur concernant notamment les tests de dépistage des maladies transmissibles, enfin la mise en œuvre des systèmes de vigilance. En outre les dispositions sur les autorisations d'établissements pour les prélèvements et les greffes s'appliquent à cette matière.

Ainsi les résidus opératoires peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques, sauf opposition de la personne informée des finalités de cette utilisation. Ces résidus sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée. Dès lors, il n'est pas nécessaire, comme dans le don d'organe sur personne vivante, de recueillir le consentement exprès de cette personne. Il suffit qu'informée, elle ne se soit pas opposée. Le régime est plus souple car le prélèvement n'est pas voulu pour lui même. Il est la conséquence d'un geste chirurgical qui a sa finalité propre et auquel la personne doit avoir consenti.

Si l'on étudie la situation des personnes transsexuelles (FtH), dans ce cadre, pour pouvoir être utilisé à titre de greffon à la suite d'un prélèvement lié au transsexualisme, devraient être remplies les deux conditions suivantes : l'intervention chirurgicale de suppression de l'utérus chez la femme transsexuelle est pratiquée dans son intérêt (transsexualisme). La finalité de l'utilisation, à savoir la greffe en vue d'une grossesse, est thérapeutique (obtention d'une grossesse chez une femme privée d'utérus).

S'il est répondu positivement à ces deux conditions, ce qui paraît probable, il resterait à résoudre la question des règles sanitaires à suivre en de telles circonstances. Les banques de tissus humains reçoivent les résidus opératoires (membranes amniotiques, os et têtes fémorales, veines etc.)[6] prélevés sur donneurs vivants, qui ne sont pas éliminés et détruits, puis les distribuent à des fins thérapeutiques à des équipes médicales. Dans le cas présent, il y aurait greffe immédiate de l'organe obtenu. Cette situation, fondée en toute hypothèse sur un protocole de recherche biomédicale, appellerait des réflexions et travaux spécifiques en termes de sécurité sanitaire[7] dans une matière relevant de la compétence des agences sanitaire.

Annexe 2

Les autres approches envisageables pour corriger les stérilités utérines

Pierre Jouannet

Indépendamment du recours à une autre femme qui porterait l'enfant ou à une greffe d'utérus, quels seraient les moyens envisageables qui permettraient à une femme de procréer en cas de stérilité utérine ? Si pouvoir assurer une gestation dans un incubateur artificiel a été la source de nombreux fantasmes littéraires ou pseudo scientifiques depuis que le généticien britannique, JBS Haldane, a inventé le terme « Ectogenesis » en 1924 et qu'Aldous Huxley a publié *Le meilleur des mondes* en 1932, l'objectif est loin d'être atteint même si des possibilités réelles existent maintenant pour le début et la fin de la grossesse grâce aux progrès accomplis par l'assistance médicale à la procréation et la médecine néonatale.

Le développement in vitro de l'embryon humain est très bien maîtrisé jusqu'au stade de l'implantation mais pas au-delà. En revanche, les techniques de culture des embryons de souris du stade post-implantatoire jusqu'au début de l'organogénèse sont bien décrites et couramment utilisées dans un but expérimental [1]. Dans les années 2000, Hung-Ching Liu, professeur au Weill Cornell Medical College de New York avait déclaré avoir réussi à faire se développer des embryons de souris *in vitro* sur un tapis de cellules endométriales inséré dans une matrice biodégradable (collagène et chondroïtine) et avoir fait des essais similaires avec des embryons humains mais ses résultats n'ont jamais été publiés. En effet, ce type de travaux a suscité tant de réactions que leur publication semblait impossible [2].

En fin de gestation, les enfants nés prématurément peuvent être efficacement pris en charge en néonatologie à partir de la 22-24ème semaine de gestation. Avant, il est plus difficile d'assurer l'oxygénation et les besoins nutritifs du fœtus de manière satisfaisante. Dans les années 1990, un groupe de chercheurs japonais a mis au point un incubateur contenant un liquide amniotique artificiel et disposant d'une circulation artério-veineuse extracorporelle à laquelle était connecté le fœtus. Le meilleur résultat obtenu a permis la survie pendant 3 semaines d'un fœtus de chèvre âgé de 17 semaines [3]. Le même genre de technique a été utilisé avec succès

---

[6] Agence de la biomédecine. Activité des banques et tissus humains, www.agence-biomedecine.fr

[7] Sur les résidus opératoires, arrêté du 1er avril 1997 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil de résidus opératoires issus du corps humains utilisés à des fins thérapeutiques.

chez le requin pour le développement extra-utérin d’embryons à partir de la mi-gestation [4].

Assurer le développement du fœtus *ex utero* pendant la période intermédiaire, c'est-à-dire pendant l’organogénèse et les premiers stades du développement fœtal est beaucoup plus complexe [5-6] et ne semble pas avoir été réalisé à titre expérimental sur des modèles animaux, que ce soit chez les rongeurs ou les mammifères domestiques. La principale difficulté est de pouvoir constituer un placenta artificiel fonctionnel capable d’accompagner et de réguler la formation et la croissance de l’embryon puis du fœtus à tous les stades de leur développement [7]. En effet, le placenta n’est pas uniquement un filtre entre la circulation maternelle et la circulation fœtale, c’est un organe qui joue un rôle essentiel pour le développement embryo-fœtal, notamment par ses fonctions hormonales, immunitaires et régulatrice des éléments nutritifs délivrés au fœtus. Une gestation *ex utero* est donc peu envisageable à court ou même à moyen terme.

La construction par ingénierie tissulaire d’un utérus artificiel personnalisé, utilisant des cellules souches de la femme concernée et des biomatériaux, serait une autre voie d’approche intéressante pour éviter les risques et les contraintes liées à la greffe d’utérus. Elle est aussi exploitée par l’équipe suédoise qui a réussi les premières transplantions d’utérus dans l’espèce humaine et qui a notamment étudié différents protocoles de « décellularisation » applicable à l’utérus chez le rat tout en conservant une matrice extra-cellulaire fonctionnelle [8]. D’autres études menées aussi chez le rat ont montré que la matrice utérine « décellularisée » pouvait être « recellularisée » *in vitro* et *in vivo* [9].

Si l’ingénierie tissulaire est régulièrement évoquée pour réparer ou reconstruire des organes humains déficients, la technologie ne semble pas avoir été appliquée à l’utérus jusqu’à présent. Cependant il a été possible de reconstituer un vagin chez 4 jeunes patientes souffrant d'une aplasie vaginale liée à un syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. En bref, des cellules épithéliales et musculaires ont été isolées à partir de biopsies de vulve faites chez les patientes puis ont été insérées dans des structures biodégradables tridimensionnelles adaptées à la morphométrie de chaque patiente. Après quelques semaines de culture et vérifications de l’état cellulaire, les néovagins ainsi obtenus ont été placés entre la vessie et le rectum avec des résultats fonctionnels apparemment satisfaisants [10]. Par ailleurs, des lignées de cellules souches humaines capables de produire de l’endomètre ont été isolées et caractérisées [11]

Au total, l’ectogénèse comme la reconstitution utérine par ingénierie tissulaire sont encore au stade expérimental. Il n’est pas impossible cependant que leur application clinique ne soit pas trop éloignée comme l’a évoqué le commentaire du Lancet accompagnant l’article publié sur la reconstruction vaginale par ingénierie tissulaire autologue [12].

Références

[1] Rivera-Pérez JA, Jones V, Tam PP. Culture of whole mouse embryos at early postimplantation to organogenesis stages: developmental staging and methods. Methods Enzymol. 2010, 476: 185-203.

[2] Carlston C. Artificial wombs. Harvard Science Review, 2008, 35-9

[3] Unno N, Baba K, Kozuma S, Nishina H, Okai T, Kuwabara Y, Taketani Y. An evaluation of the system to control blood flow in maintaining goat fetuses on arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation: a novel approach to the development of an artificial placenta. Artif Organs. 1997, 21: 1239-46.

[4] Otway N, Ellis M. Construction and Test of an Artificial Uterus for Ex Situ Development of Shark Embryos. Zoo Biology, 2012, 31: 197–205

[5] Bulletti C, Palagiano A, Pace C, Cerni A, Borini A, de Ziegler D. The artificial womb. Ann N Y Acad Sci. 2011, 1221: 124-8

[6] Chavatte-Palmer P, Lévy R, Boileau P. Une reproduction sans utérus ? Etat des lieux de l'ectogénèse. Gynecol Obstet Fertil. 2012, 40: 695-7

[7] Schoberer M, Arens J, Lohr A, Seehase M, Jellema RK, Collins JJ, Kramer BW, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Orlikowsky T. Fifty years of work on the artificial placenta: milestones in the history of extracorporeal support of the premature newborn. Artif Organs. 2012, 36: 512-6

[8] Hellström M, El-Akouri RR, Sihlbom C, Olsson BM, Lengqvist J, Bäckdahl H, Johansson BR, Olausson M, Sumitran-Holgersson S, Brännström M. Towards the development of a bioengineered uterus: comparison of different protocols for rat uterus decellularization. Acta Biomater. 2014, 10: 5034-42.

[9] Miyazaki K, Maruyama T. Partial regeneration and reconstruction of the rat uterus through recellularization of a decellularized uterine matrix. Biomaterials. 2014, 35: 8791-800

[10] Raya-Rivera AM, Esquiliano D, Fierro-Pastrana R, López-Bayghen E, Valencia P, Ordorica-Flores R, Soker S, Yoo JJ, Atala A. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. Lancet. 2014 , 384: 329-36..

[11] Cervelló I, Mas A, Gil-Sanchis C, Peris L, Faus A, Saunders PT, Critchley HO, Simón C. Reconstruction of endometrium from human endometrial side population cell lines. PLoS One. 2011, 6: e21221.

[12] Birchall MA, Seifalian AM. Tissue engineering's green shoots of disruptive innovation. Lancet. 2014, 384: 288-90

Pour copie certifiée conforme
Le Secrétaire perpétuel

Professeur Daniel COUTURIER